

**SINTESIS 4-METOKSIBENZOIL PIROKSIKAM DAN UJI
AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS
MUSCULUS*)**



**NI PUTU DIAN N
2443002111**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2010

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

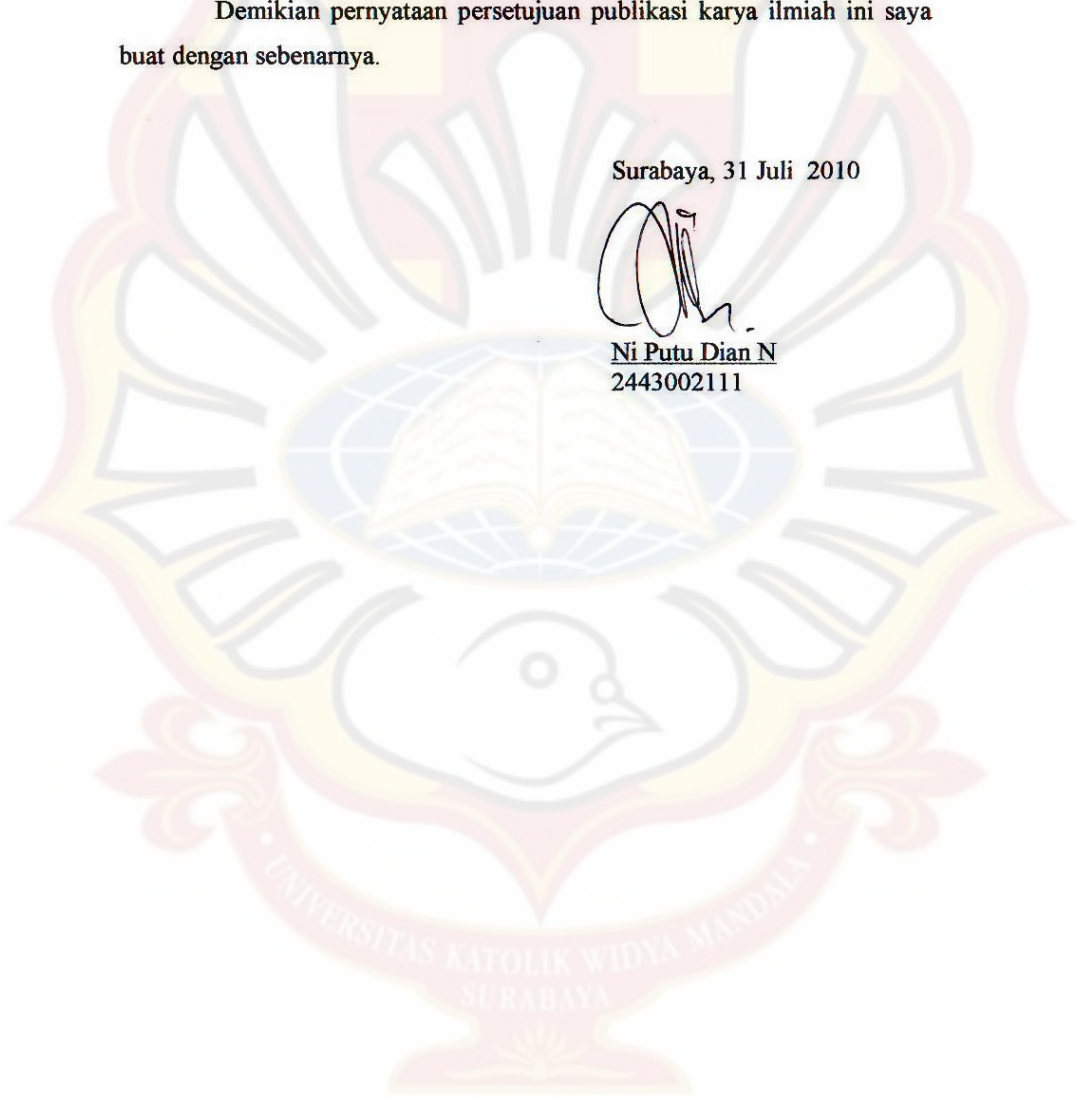
Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Sintesis 4-metoksibenzoil Piroksikam dan Uji Aktivitas Analgesik pada Mencit (*Mus musculus*)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 31 Juli 2010



Ni Putu Dian N
2443002111



Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.
Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia
menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan
dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 31 Juli 2010



Ni Putu Dian N
2443002111



**SINTESIS 4-METOKSIBENZOIL PIROKSIKAM
DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT
(*MUS MUSCULUS*)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya

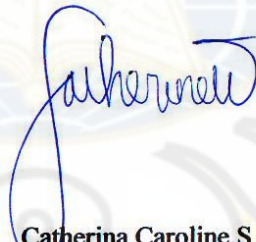
OLEH:
NI PUTU DIAN N
2443002111

Pembimbing I,



Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt.
NIK. 241. LB.0347

Pembimbing II,



Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt
NIK. 241.00.0444

ABSTRAK

SINTESIS 4-METOKSIBENZOIL PIROKSIKAM DAN UJI AKTIVITAS ANALGESIK TERHADAP MENCIT (*MUS MUSCULUS*)

Ni Putu Dian N
2443002111

Telah dilakukan penelitian untuk mendapatkan senyawa hasil sintesis turunan piroksikam, yaitu 4-metoksibenzoil piroksikam yang ditentukan aktivitas analgesiknya dengan menggunakan metode *writhing test* pada mencit. Tetapi 4-metoksibenzoil piroksikam tidak dapat diperoleh dengan mereaksikan piroksikam dan 4-metoksibenzoil klorida berdasarkan reaksi *Schotten-Baumann* dikarenakan pencucian NaOH terlalu banyak yang mengakibatkan gugus metil hilang sehingga diperoleh senyawa 4-(4-metoksibenzoiloksi)-2-piridinium-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxida. Senyawa yang diperoleh diuji organoleptis kemudian diuji kemurniannya dengan penentuan titik lebur dan Kromatografi Lapis Tipis lalu dilakukan uji identifikasi struktur dengan Spektrofotometer Ultraviolet, Inframerah dan spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Aktivitas analgesik ditentukan dengan cara mengamati jumlah frekuensi geliat kemudian dihitung prosentase hambatan nyeri dan nilai ED_{50} . Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis mempunyai nilai ED_{50} analgesik 1,507 mg/kgBB lebih rendah dibandingkan ED_{50} analgesik piroksikam 3,518 mg/kg BB. Berdasarkan uji statistik dapat disimpulkan bahwa aktivitas analgesik senyawa 4-(4-metoksibenzoiloksi)-2-piridinium-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxida lebih tinggi daripada piroksikam.

Kata-kata kunci : Sintesis, 4-(4-metoksibenzoiloksi)-2-piridinium-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxida, ED_{50} analgesik.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF 4-METOXYBENZOYL PIROXICAM AND TESTS ON MICE ANALGESIC (*MUS MUSCULUS*)

Ni Putu Dian N

2443002111

The research was conducted to obtain the piroxicam derivative, which determined as 4-metoxibenzoyl. Its analgesic activity was determined by using writhing test in mice. 4-metoxibenzoyl piroxicam couldn't be obtained by reacting piroxicam and 4-metoxibenzoyl chloride under *Schotten-Baumann* reaction due to leaching of NaOH which resulted in methyl moieties losing to obtain 4-(4-metoxibenzoyloxy)-2-pyridine-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide. The organoleptic test of the compounds showed the white yellowish crystalline obtained were tested. The purity of the compound was tested by using melting point test and thin layer chromatography methods identification of the structure were determined by using Ultraviolet Spectrophotometer, Infrared and ¹H-NMR spectrometer. Analgesic activity was determined by observing the amount of stretching frequency and then calculated the percentage of inhibition of pain and ED₅₀ values. Results from the study showed that the synthetic products had ED₅₀ value of 1.507 mg / kg WB lower than piroxicam analgesic ED₅₀ 3.518 mg / kg BW. Based on statistical analysis be concluded that the analgesic activity of compounds 4-(4-metoxibenzoyloxy)-2-pyridine-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide higher than piroxicam.

Key words : Synthesis, 4-(4-metoxibenzoyloxy)-2-pyridine-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide, analgesic ED₅₀.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Skripsi ini dibuat sebagai syarat kelulusan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Menyadari bahwa tanpa bantuan dan dukungan dari berbagai pihak skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik, maka rasa terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt. selaku Pembimbing I dan Catherina Caroline, S.Si., M.Si., Apt selaku Pembimbing II atas kesediaannya meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, petunjuk, dan saran-saran yang membangun untuk terselesaikannya skripsi ini.
2. Prof. Dr. Bambang Soekardjo, SU., Apt. dan Angelica Kresnamurti S.Si., Apt. sebagai Tim Penguji skripsi yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi sebagai Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
5. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt. selaku wali studi dalam membimbing, mengarahkan, dan mendengar keluhan kesah mahasiswa.
6. Dosen-dosen dan Staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah dibagi.

7. Kepala Laboratorium Farmasi Kedokteran Angelica Kresnamurti S.Si., Apt., Kepala Laboratorium Kimia Klinik Dra. Siti Surdijati, M.S., Apt. yang telah memberikan sarana dan fasilitas dalam melakukan penelitian..
8. Laboran-laboran, Mas Rendy, Pak Anang yang telah banyak membantu kelancaran proses penelitian.
9. Kedua orang tua saya tercinta Bapak I Wayan Sudarsana dan Ibu Ni Ketut Artati,serta adik saya I Made Wahyu Artasana yang selalu memberikan dukungan, motivasi, semangat dan juga segala bantuannya baik moril,materiil ataupun spiritual sejak awal sampai akhir pembuatan skripsi ini.
10. Suami saya tersayang Kiki Ariyadi serta buah hati kami yang masih mungil Ni Putu Keynandita Putri Arsana yang selalu senantiasa memberikan dukungan, semangat serta motivasi dan doa.

Skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karenanya diharapkan saran dan kritik dari semua pihak.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia kefarmasian pada khususnya dan masyarakat luas pada umumnya.

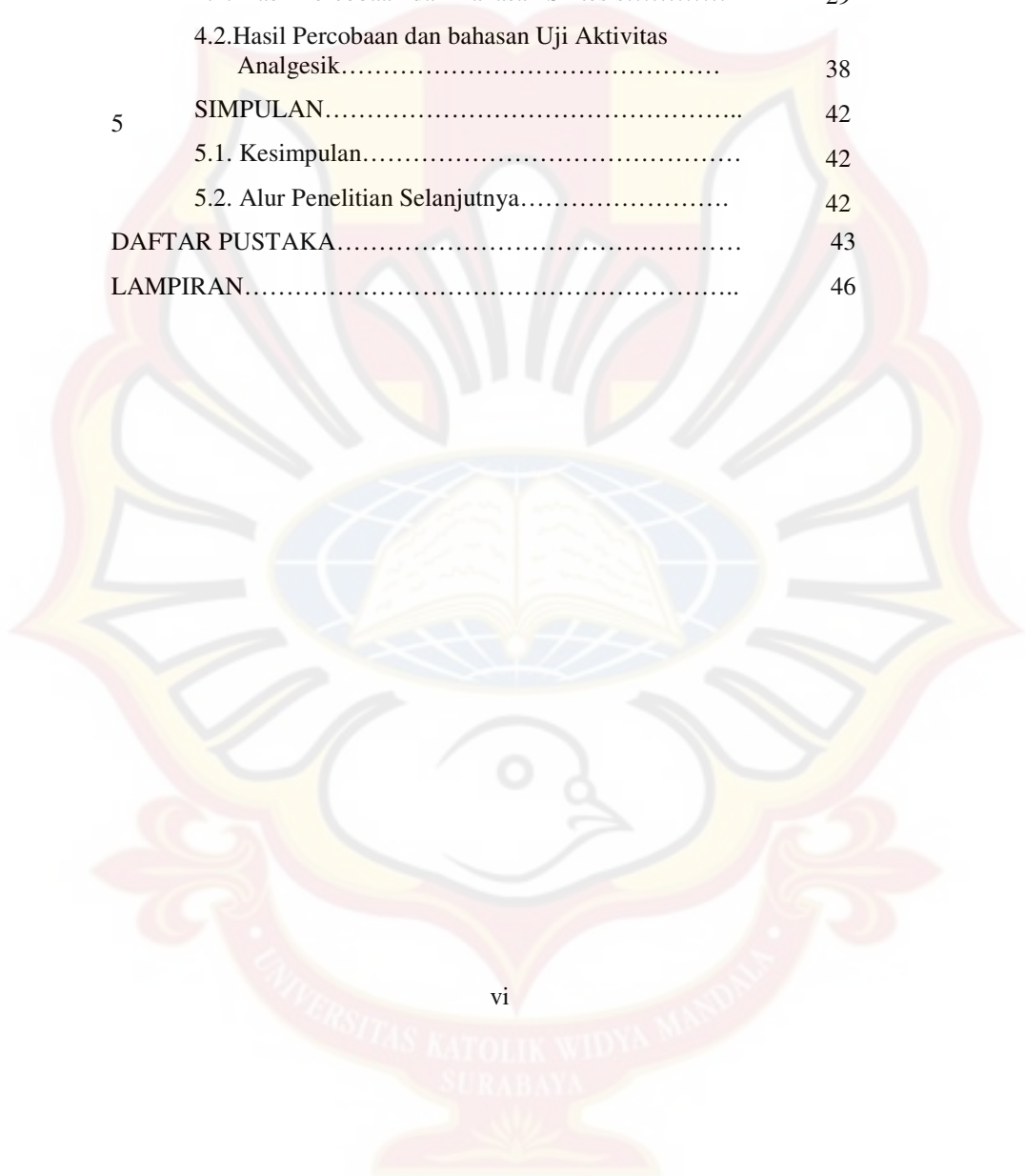
Surabaya,

Juli 2010

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Tinjauan tentang Analgesik.....	4
2.2. Tinjauan tentang Obat Golongan NSAID.....	5
2.3. Tinjauan tentang Piroksikam.....	7
2.4. Tinjauan tentang Piridin.....	8
2.5. Tinjauan tentang Hewan Coba Mencit.....	9
2.6. Tinjauan tentang Reaksi Asilasi.....	10
2.7. Tinjauan tentang Rekristalisasi.....	11
2.8. Tinjauan tentang Uji Kemurnian Senyawa Hasil Sintesis.....	12
2.9. Tinjauan tentang Identifikasi Struktur Senyawa Hasil Sintesis.....	14
2.10. Tinjauan tentang Metode Pengujian Aktivitas Analgesik.....	17
3 METODE PENELITIAN.....	20
3.1. Bahan dan Alat Penelitian.....	20
3.2. Metode Penelitian.....	21

BAB		Halaman
	3.3. Analisis Data.....	25
	3.4. Penentuan Persentase Hambatan Nyeri.....	26
	3.5. Penentuan Nilai ED ₅₀	27
	3.6. Skema Kerja.....	28
4	HASIL PERCOBAAN DAN BAHASAN.....	29
	4.1. Hasil Percobaan dan Bahasan Sintesis.....	29
	4.2. Hasil Percobaan dan bahasan Uji Aktivitas Analgesik.....	38
5	SIMPULAN.....	42
	5.1. Kesimpulan.....	42
	5.2. Alur Penelitian Selanjutnya.....	42
	DAFTAR PUSTAKA.....	43
	LAMPIRAN.....	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
A PERHITUNGAN PERSENTASE HASIL.....	46
B PERHITUNGAN BERAT.....	47
C PERHITUNGAN % HAMBATAN NYERI SENYAWA UJI 4- METOKSIBENZOIL PIROKSIKAM DAN SENYAWA PEMBANDING PIROKSIKAM.....	48
D HASIL UJI HSD ANTARA KELOMPOK SENYAWA UJI 4-METOKSIBENZOIL PIROKSIKAM, SENYAWA PEMBANDING PIROKSIKAM, DAN KONTROL CMC- Na 0,5%.....	49
E HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA PIROKSIKAM.....	52
F HASIL UJI ED ₅₀ SENYAWA 4-METOKSIBENZOIL PIROKSIKAM.....	54
G SERTIFIKAT ANALISIS PIROKSIKAM.....	56
H SERTIFIKAT HEWAN COBA MENCIT (<i>MUS MUSCULUS</i>).....	57

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1. Hasil Uji Organoleptis Senyawa Sintesis.....	29
4.2. Hasil Pemeriksaan Titik Leleh Senyawa Hasil Sintesis dan Piroksikam.....	30
4.3. Harga Rf Hasil Sintesis dan Piroksikam.....	31
4.4. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa Hasil Sintesis.....	33
4.5. Karakteristik Spektrum Inframerah Senyawa piroksikam.....	34
4.6. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa Hasil Sintesis	35
4.7. Karakteristik Spektrum ¹ H-NMR Senyawa piroksikam.	36
4.8. Frekuensi Geliat Mencit pada Kelompok Senyawa Pembanding piroksikam, Senyawa Uji 4-metoksibenzoil piroksikam dan Kontrol CMC Na 0,5%.....	39
4.9. Hasil Uji Anova dari Senyawa Uji, Senyawa Pembanding dan Kontrol.....	39
4.10. Hasil Perhitungan Prosentase Hambatan Nyeri pada Kelompok Senyawa Uji 4- metoksibenzoil piroksikam dan Senyawa Pembanding Piroksikam... ..	40
4.11. Nilai ED ₅₀ Aktivitas Analgesik Senyawa Uji Hasil Sintesis dan Pembanding (Piroksikam).....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1. Struktur molekul piroksikam dan 4-metoksibenzoil piroksikam...	2
2.1. Biosintesis prostaglandin.....	6
2.2. Struktur molekul piroksikam.....	8
2.3. Struktur piridin.....	8
2.4. Mekanisme reaksi asilasi.....	10
2.5. Skema proses rekristalisasi.....	12
3.6. Skema sintesis 4-metoksibenzoil piroksikam.....	27
4.1. Pengamatan KLT noda piroksikam dan senyawa hasil sintesis Dilihat dengan sinar UV 254 nm.....	31
4.2. Spektrum ultraviolet 4-metoksibenzoil piroksikam dalam pelarut methanol.....	32
4.3. Spektrum ultraviolet piroksikam dalam pelarut methanol.....	32
4.4. Spektrum inframerah senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam dalam pellet KBr.....	33
4.5. Spektrum inframerah senyawa piroksikam dalam pellet KBr.....	34
4.6. Spektrum ¹ H-NMR dari senyawa 4-metoksibenzoil piroksikam dalam pelarut CDCl ₃	35
4.7. Spektrum ¹ H-NMR dari senyawa piroksikam.....	36
4.8. Struktur molekul senyawa 4-(4metoksibenzoiloksi)-2- piridinium-2H-1,2 benzotiazin-3-carboxamid-1,1-dioksida	37
4.9. Mencit sebelum perlakuan dan mencit setelah perlakuan.....	38